

特集：これからの遺伝診療を考える**先天性難聴と遺伝子変異**

島田 亜紀

徳島大学病院耳鼻咽喉科

(平成27年11月9日受付) (平成27年11月10日受理)

はじめに

難聴は高齢者に多い疾患だが、先天性疾患として小児にも頻度の高い疾患である。両側の高度から中等度の難聴の先天性難聴児は1,000人に1人生まれ、先天性難聴の50%以上に難聴遺伝子の変異が関与している。

先天性難聴の原因遺伝子

難聴の原因となる難聴遺伝子は、現在までに80種類以上が同定されている。難聴遺伝子の変異の種類により内耳の障害される場所に違いがあり、難聴の程度、進行するかどうか、めまいを伴うか、などの症状が異なる。難聴の原因となっている難聴遺伝子の変異を特定することで、難聴という表現型は同じだが、難聴の病態が明らかになって正確な診断ができ、合併症の予測に関する情報も得られ、難聴の原因遺伝子変異に基づいた治療方針を立てることが可能となってきた。2012年より「先天性難聴の遺伝子診断」が保険適応となり、日本人に変異の頻度が高い難聴遺伝子をインベーター法を用いて検査すると、先天性難聴児の20数%で難聴の原因遺伝子の変異が特定できるようになった。また、2015年8月からは検査方法が次世代シーケンサーを用いた解析方法に代わり、より多くの原因遺伝子の変異を調べることが可能となってきた。

難聴をきたす遺伝の様式

難聴に関係した遺伝子の話を先天性難聴児の家族にすると、「私たちの家族に難聴者はいないので、関係ないと思います。」と言われることがある。しかし、難聴遺伝子の約70%は常染色体劣性遺伝形式をとるため、両親を含めて家族には他に難聴者がいないことの方が多い。日本人に一番多いGJB2遺伝子変異による難聴は、常染

色体劣性遺伝形式がほとんどで、日本人の難聴患者の11.4%に認められ、先天性難聴患者では20.6%に認められる¹⁾。染色体の一方のみにGJB2遺伝子変異を持っているが難聴がない保因者の頻度は約0.2%であり、50人に1人はこの遺伝子変異を持っていることになる²⁾。他の難聴遺伝子の遺伝形式には常染色体優性遺伝形式、X連鎖遺伝形式、ミトコンドリア遺伝形式があり、難聴の家族歴がある場合には、詳細に聴取すると遺伝形式を推定する手がかりになる。

先天性難聴の早期発見と早期療育、早期治療

先天性難聴の約70%は、難聴のみで他の随伴する症状のない無症候性である。そのため無症候性の先天性難聴児は、難聴という目に見えない異常を持って生まれてきても、元気にすくすくと育っていくことが多い。しかし、先天性難聴児は言語獲得に必要な音の入力が不足するために、言語発達が遅れてしまう。そこで、できるだけ早期に難聴を発見し、言語の獲得を促す早期療育が必要である。

最近では新生児聴覚スクリーニング検査が広く行われるようになってきた。産院で出生後の新生児に自動聴性脳幹反応 (automated auditory brainstem response: AABR) や耳音響放射 (otoacoustic emission: OAE) を用いて、音刺激に対する誘発反応を記録し、自動判定機能を利用して聴覚の評価を行うことができる。音刺激に対して反応を認める場合に合格 (pass)、反応がない場合に要再検 (refer) と表示される。要再検 (refer) の場合には難聴の疑いがあるため、精査機関の耳鼻咽喉科を受診する必要がある。耳鼻咽喉科では精密聴力検査を行い、難聴と診断された場合には補聴器の装用を開始して聴覚学習を行うことで言語発達を促す。徳島県では、先天性難聴児に対して、徳島大学病院耳鼻咽喉科小児難聴外来の専門医と徳島県唯一の聴覚教育施設である徳島

聴覚支援学校と学校校医とが連携し、一人一人の難聴児に合わせて補聴器の調整を行い、聴覚学習や必要に応じて手話や口話、指文字を組み合わせた早期療育を行うシステムが構築されている。しかし、補聴器を使っても十分な言語発達を得られない両側の重度難聴児には、人工内耳手術を行う必要がある。乳幼児の聴力検査は幼少であればあるほど聴力の確定が困難であり、人工内耳手術が必要な程度の重度の難聴であるかを判断するのが難しいことがある。先天性難聴の遺伝子検査により原因となっている難聴遺伝子の変異が見つかれば、難聴の病態が明らかとなり、人工内耳手術の適応や術後の成績を推定することができる。

ま と め

先天性難聴児の50%以上が難聴遺伝子の変異が関与す

る難聴である。先天性難聴の遺伝子検査で原因遺伝子変異が同定されると、難聴の病態を明らかにできて、人工内耳を含めた治療方針の決定に有用である。

文 献

- 1) Usami, S., Nishio, S., Nagano, M., Abe, S., *et al.*: Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. PLoS One, 7: e31276, 2012
- 2) Tsukada, K., Nishio, S., Usami, S.: Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. Clin. Genet., 78: 464-470, 2010

Genes and Congenital hearing loss

Aki Shimada

Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Congenital hearing loss is one of most common sensory disorder, which occurring in one of every 1,000 babies born. More than 50% of congenital hearing loss is genetic, most often autosomal recessive and non-syndromic.

The genetic heterogeneity of hereditary hearing loss is represented by eighty of hearing loss genes. Molecular genetic tests are available for early correct diagnosis of hearing loss and for assessment of presumed hearing type and **accompanying symptom**.

Early auditory intervention through amplification and special audio education is essential for optimal cognitive development in children with deafness. But some severe hearing loss children can't achieve adequate verbal skill with amplification and need cochlear implantation. Identification of hearing loss gene variant will tell us the information of state of hearing loss and cochlear implantation result of them.

Key words : hearing loss genes, congenital hearing loss, hereditary hearing loss